

## 小分子が魅せる新しい機能美の世界

森田 資隆

生命現象は、生体内外の情報と生体自身との相互作用によって制御され、一種の情報変換システムとして捉えることができる。こうした生体システムの特徴は、水の存在下で起こる生物化学的な反応であり、DNAやRNAに代表される遺伝情報物質、アセチルコリンやグルタミン酸などの神経伝達物質、さらには外来性のシグナルとして細胞の活性を調節するホルモンなどが知られている。すなわち、生体情報を担う化学物質や生理活性を引き起こすスイッチとなる化学物質などの、いわゆる機能性を備えた小分子が存在し、それを起点としたドラマチックとも言える変化を魅せてくれることである。また、こうした生体情報物質に関わる生体反応では、酵素、抗体、レセプター分子などに代表されるように、一般に反応が選択的であり、必要に応じて増幅、減衰などの反応制御が行われている。そして、それらは精密に制御された、見方によっては非常に美しいと思わせる機能性を備えている。

近年、マイクロテクノロジーからナノテクノロジーへの技術革新が進み、研究者の視線は益々、微小の世界に向けて裾野を広げ、さらに進んだ未知の世界を明らかにしつつある。また、遺伝子工学の飛躍的な発展や解析技術の進歩により、一細胞レベルでの診断や一分子レベルでの解析が可能になり、一方、微量な化学物質の検出技術の発展にとともに、さまざまな新しい小分子やそれらが引き起こす新しい機能が明らかとなってきている。

たとえば、マイクロRNA (miRNA) とよばれるRNAの小分子は、遺伝子発現の抑制を行い、細胞内で作られるタンパク質の種類や量を調整していると考えられている。そして、こうしたホットな研究分野では、まだまだ新しい発見が続いている。森らは、miRNAの中でも、ヒトの細胞内にあるmir-200c, mir-302, mir-369の3種類を用いて、人工多能性幹細胞 (iPS細胞) を作製することに成功したり、一般的に言われているiPS細胞の作製方法としては、ウイルスなどのベクターにより*Oct3/4*, *Sox2*, *Klf4*, *c-Myc*の4つの遺伝子セットを体細胞に導入し、細胞の再プログラミングを促して初期化させる。しかし、miRNAを導入する方法では、導入した細胞のガン化などが危惧されるウイルスベクターなどを用いずに、小分子のみでiPS細胞を作製する。こうしたことにより、ガン化などの危険性も少なく、操作もより簡便であることから、iPS細胞の再生医療への実用化に向けて期待されている。そもそも、従来の4つの遺伝子セットも、本稿で言うところの小分子と言ってしまえばそれまでののだが、従来の方法も自然科学史上の大発見ということには、揺らぎのない事実である。

このiPS細胞に関しては、世界中の著名な研究者が、こぞって奇想天外な発想、アイデア、血のにじむ努力でもって、日々刻々とあたらしい発明・発見の報告がなされている。次にご紹介する、DingらのiPS細胞の作製方法としては、まさしく化学的に合成した低分子化合物である小分子を利用した、特異な存在と言えるだろう。

Dingらは、アルギニンメチルトランスフェラーゼの阻害剤であるAMI-5とTGF- $\beta$ 阻害剤のA-83-01という小分子を用いて、上述の4つの遺伝子の中の*Oct4*遺伝子のみで、iPS細胞を作製したことを報告している<sup>2)</sup>。同様に、化学的に合成した小分子を用いてのiPS細胞の作製例としては、Dingらのグループが所属する、米国スクリプス研究所内のSchultzらのグループも行っている。彼らは、上述の4つの遺伝子の中で、*Klf4*遺伝子をケンパウロンと呼ばれる小分子に置き換えて、iPS細胞の作製に成功している<sup>3)</sup>。

こうした有機的に合成した小分子だけでなく、炭素材料であるカーボンナノチューブを使い、超小型ラジオを作ってしまったという驚くべき報告もある。Zettlらは、たった一分子のカーボンナノチューブをギャップ幅50  $\mu\text{m}$ 、幅300  $\mu\text{m}$ のデバイスに配置し、復調器を組み上げた。驚くことに、このシステムでは、カーボンナノチューブがアンテナ、チューナー、アンプの役割までするということだ。このシステムでは、カーボンナノチューブが振動により電波を受信し、電子を放出しながら復調し、ラジオと同じように曲の演奏を流すことに成功した<sup>4)</sup>。さらに、このシステムは、自ら電波を発信することが可能であることから、将来的には、細胞や血管内部の状態を外部に発信し、外部でモニターすることも可能になるかもしれない。また、同じ炭素材料でも、フラーレンを使った画期的な遺伝子導入法も開発されている。中村らは、水溶性のフラーレンとして、テトラ (ピペリジノ) フラーレンエポキシドを合成し、インスリン2遺伝子と結合させ、雌のC57/BL6マウスに導入したところ、インスリンレベルが上昇し、血中グルコース濃度が減少したことを確認した<sup>5)</sup>。フラーレンは、低毒性であり、安価に大量合成も出来る小分子であることから、安全かつ安価な遺伝子治療の開発に向けて、大いに期待できる成果である。

こうした小分子以外にも、生体中には、さまざまな生体反応において、分子間の特異的親和性により、生理活性を引き起こすような未知の小分子が数多く存在することであろう。現在の微小な世界のテクノロジーは、ナノレベルが主流であるが、今後、ピコレベルのピコテクノロジーへと技術革新が進んだ後、こうした未知なる小分子が発見され、どのような機能美を魅せてもらえるのか、大いに楽しみである。

- 1) Miyoshi, N. *et al.*: *Cell Stem Cell*, **8**, 633 (2011).
- 2) Yuan, X. *et al.*: *Stem Cells*, **29**, 549 (2011).
- 3) Lyssiotis, C. A. *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 8912 (2009).
- 4) Jensen, K. *et al.*: *Nano Lett.*, **7**, 3508 (2007).
- 5) Maeda-Mamiya, R. *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 5339 (2010).